研究开发新的3βHSD1抑制剂HEAL-116改善前列腺癌ARPI耐药性

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/34165.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

研究开发新的3βHSD1抑制剂HEAL-116改善前列腺癌ARPI耐药性。
6月26日，
中国科学
院分子细胞科学卓
越创新中心李振斐研究组联合中国科
学院上海药物研究所/
国科大杭州高等研究院胡有洪研究组、刘佳研究组，复旦大学任若冰研究组，在《美国国家科学院院刊》（*PNAS*）上发表了题为*Fine structural design of 3βHSD1 inhibitors for prostate cancer therapy*的论文。该研究基于AlphaFold2预测3βHSD1
三维结构并开展精细药物设计，开发了3βHSD1新抑制剂HEAL-116
，兼具优越的3βHSD1
抑制效力和良
好的药代动力学特性，为前列腺癌治疗和克服二代抗雄药物（ARPIs）耐药性提供了新策略。

前列腺癌
是全球男性最常见的恶性肿瘤之一。靶向雄激
素-雄激素受体
信号通路的激素治疗有效延缓了前列腺癌进展。然而，药物耐受不可避免，晚期前列腺癌的后续治疗需要新的治疗靶点和治疗策略。

前期研究发现，代谢酶3βHSD1
介导的雄激素
代谢、甾体代谢和药物代谢
推动了前列腺癌的恶性进展，在阿比特龙、恩杂鲁胺
等二代抗雄药物的耐药中起关键作用，并率先鉴定到3βHSD1的抑制剂biochanin
A（BCA）。然而BCA
口服生物利用度低，导致其难以临床转化。该研究工作通过多维度计算生物学手段突破结构解析瓶颈，实现了3βHSD1抑制剂的精准高效优化。

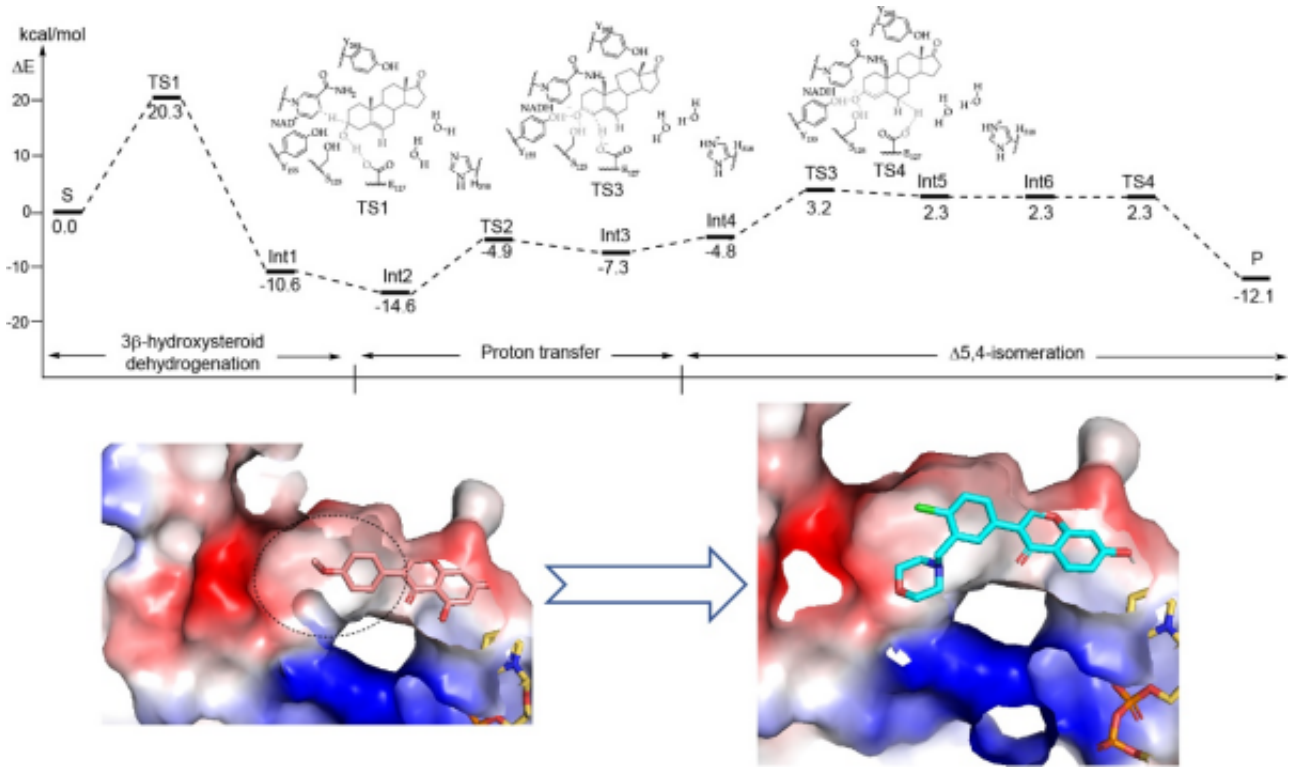
研究人员通过整合AlphaFold2
蛋白质结构预测
、分子动力学模拟及量子化学计

算等技术，成功构建了3βHSD1
的高精度三维结构模型，并揭示了其独特的催化机制和底物结合口袋特征。在此基础上，研究团队对3βHSD1抑制剂BCA
进行系统性结构优化，通过精准的分子空间构型和电荷分布，设计出一系列新型高效抑制剂，最终筛选出HEAL-116作为高效特异性抑制剂。HEAL-116
不仅增强了与3βHSD1
底物结合口袋的特异性，还通过引入亲水基团显著提高了其口服生物利用度。研究人员对HEAL-116
进行了一系列体外和体
内的生物学功能验证。体外实验显示，HEAL-1
16能有效抑制3βHSD1
活性，且
不引发转录组显著
改变和激酶组活性变化。体内实验进
一步证实，HEAL-116
单药治疗可抑制前列腺癌移植瘤生长，与二代抗雄药物联用时更呈现协同增效作用。

该研究工作证实了基于人工智能预测结构的理性药物设计策略，为克服前列腺癌耐药性提供了全新策略，更为3βHSD1靶向治疗的临床应用奠定了基础。

研究工作得到科技部、国家自然科学基金委员会等的支持。

论文链接



基于3βHSD1酶活机理和空间构象的药物设计和开发

研究团队单位：分子细胞科学卓越创新中心

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发